

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
17 de Octubre de 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/080909 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/415, A61P 35/00, C07D 231/06

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00137

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de Marzo de 2002 (21.03.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200100818 6 de Abril de 2001 (06.04.2001) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona (ES).

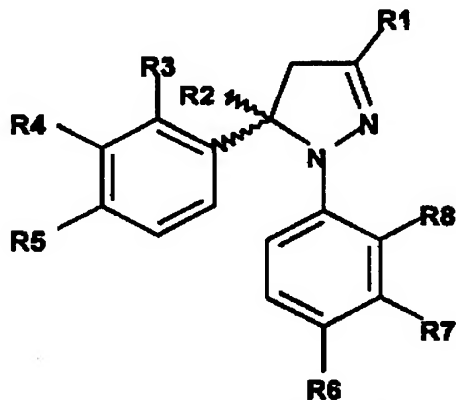
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): CU-
BERES-ALTISENT, María Rosa [ES/ES]; Avda. Mare
de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).
BERROCAL-ROMERO, Juana María [ES/ES]; Avda.
Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona
(ES). CONTIJOCH-LLOBET, María Montserrat
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: UTILIZATION OF PYRAZOLINE DERIVATIVES IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT FOR THE PRE-
VENTION AND/OR TREATMENT OF PROLIFERATIVE CELL DISEASES

(54) Título: EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA
PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pyrazoline derivatives of formula (I), wherein R₁ represents hydrogen, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, carboxylic acid, alkyl carboxylate with less than 1 to 4 carbon atoms, carboxamide or cyan; R₂ represents hydrogen or methyl; R₃, R₄, R₇ and R₈ independently represent hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl or methoxy; R₅ and R₆ independently represent hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl provided that one of the substituents R₅ or R₆ is a methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl group and provided that if R₁ is methyl then R₂ is hydrogen or methyl, R₃ and

R₈ are independently hydrogen, chlorine, fluorine, methyl or trifluoromethyl, R₄ is hydrogen, fluorine, methyl, trifluoromethyl or methoxy, R₅ is fluorine, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl, R₆ is hydrogen, chlorine, fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl, provided that one of the substituents R₅ or R₆ is a methylsulfonyl, aminosulfonyl or acetylaminosulfonyl group and R₇ represents a hydrogen atom, chlorine, fluorine, a methyl, trifluoromethyl or methoxy group. Said derivatives are useful for the prevention or treatment of PROLIFERATIVE cell diseases.

(57) Resumen: Los derivados de pirazolina (I), donde R₁ es hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano, R₂ es hidrógeno o metilo, R₃, R₄, R₇ y R₈, independientemente son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R₅ y R₆, independientemente entre sí, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R₅ o R₆ es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y con la condición de que cuando R₁ es metilo, entonces R₂ es hidrógeno o metilo, R₃ y R₈, independientemente, son hidrógeno, cloro, flúor, metilo, o trifluorometilo, R₄ es hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi, R₅ es flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, R₆

[Continúa en la página siguiente]



WO 02/080909 A1



Barcelona (ES). **FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi** [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

(74) **Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco**; Hertero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(81) **Estados designados (nacional):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, con la condición de que uno de los sustituyentes R₃ o R₄ es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi; son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.

EMPLEO DE DERIVADOS DE PIRAZOLINAS EN LA ELABORACIÓN DE
UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS CELULARES

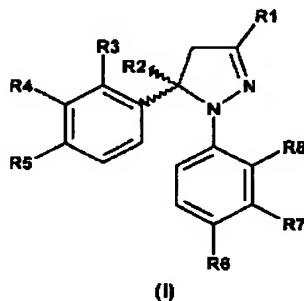
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al empleo de
derivados de pirazolininas de fórmula general (I), así como
de sus sales fisiológicamente aceptables, en la
10 elaboración de medicamentos útiles en terapéutica humana
y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de
enfermedades proliferativas celulares, especialmente para
el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos,
de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos
15 relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y,
en general, de aquellos procesos que pueden verse
beneficiados por la inhibición de la expresión del gen
responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2),
bien solos o en combinación con otros productos,
20 produciendo en este caso una sinergia.

Antecedentes de la invención

En nuestra solicitud de patente WO 99/62884 se
25 describen compuestos de fórmula general (I) y sus sales
fisiológicamente aceptables,

30



como inhibidores de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), con aplicación en Medicina como antiinflamatorios.

5 El interés creciente de la regulación del gen responsable de la síntesis de COX-2 deriva de su aplicación no solo en la respuesta inflamatoria, sino en otros procesos patológicos importantes, como proliferación celular y cáncer, regulación de la respuesta inmune, enfermedades degenerativas del cerebro, etc., como se pone de manifiesto a través de la creciente literatura al respecto. Un conjunto de observaciones ha llevado a considerar a los inhibidores de la COX-2 como potenciales agentes quimiopreventivos en el cáncer colorectal (CCR). La elección de la COX-2 como diana se basa en la frecuencia de su sobreexpresión : hasta un 90% de los carcinomas y un 40% de los adenomas de colon poseen niveles elevados de mRNA y de proteína COX-2 (Eberhart et al. : *Gastroenterology* 1994 107 : 1183-1188; Du Bois et al. : *Gastroenterology* 1996 110: 1259-1262; Prescott et al., *Cell* 1996 87: 783-786). Además parece claro que esta sobreexpresión contribuye al fenotipo tumoral en CCR: a) la sobreexpresión de COX-2 se ha asociado con inhibición de apoptosis (Tsujii et al: *Cell* 1995 83: 493-501); b) la inactivación de COX-2 en ratones Apc (-) se asocia a inhibición del crecimiento tumoral; c) dos de las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer colorrectal, las mutaciones en el gen supresor de tumor Apc y las mutaciones en los oncogenes ras se asocian a sobreexpresión de COX-2 (Boolbol et al: *Cancer Res.* 1996 56: 2556-2560; Sheng H. et al: *J. Biol. Chem.* 1998 273 (34): 2120-2127).

10

15

20

25

30

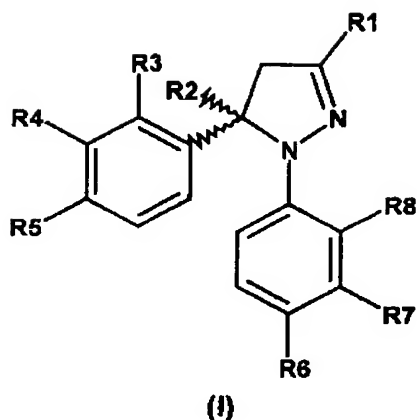
En nuestra solicitud de patente PCT/ES00/00245 se describe una línea celular que comprende una construcción

de DNA que comprende la totalidad o parte de una secuencia promotora del gen de la COX-2 y un gen testigo, unidos operativamente entre sí, de manera que dicha secuencia promotora del gen de la COX-2 dirige la expresión de dicho gen testigo en respuesta a un estímulo adecuado. El método de ensayo comprende poner en contacto dicha línea celular con el compuesto a ensayar y determinar la existencia de una señal indicativa de la expresión de actividad debida al gen testigo. Este método se reivindica como adecuado para la búsqueda de inhibidores selectivos de la inducción a nivel transcripcional de la COX-2 por estímulos apropiados.

Nosotros hemos descubierto ahora que los compuestos de fórmula general (I), así como sus sales fisiológicamente aceptables, son especialmente útiles para la elaboración de medicamentos, útiles en terapéutica humana y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, especialmente para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2), bien solos o en combinación con otros productos, produciendo en este caso una sinergia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al empleo de pirazolinas derivadas de Δ^2 -pirazolina, también conocidas como 4,5-dihidro-1H-pirazoles, de fórmula general (I)



(I)

en la elaboración de un medicamento, útil en terapéutica humana y/o veterinaria para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, especialmente para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2), bien solos o en combinación con otros productos, produciendo en este caso una sinergia.

En la fórmula (I)

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₃, R₄, R₇ y R₈, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi,

metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo

5 con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

con la condición de que cuando R_1 representa un grupo metilo

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_3 y R_8 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

15 R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-metilo o metoxi,

R_5 representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

20 R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

25 R_7 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi.

Los compuestos de fórmula general (I) tienen un
30 centro estereogénico y por lo tanto pueden ser preparados enantioméricamente puros o como racematos. Los racematos de los compuestos (I) pueden ser resueltos en sus isómeros ópticos por métodos convencionales, como por ejemplo separación mediante cromatografía quiral o por
35 cristalización fraccionada de sus sales

diastereoisómeras, las cuales pueden prepararse por
reacción de los compuestos (I) con ácidos o bases
enantioméricamente puros. Asimismo, también pueden
obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando
5 precursores quirales enantioméricamente puros.

La presente invención se refiere igualmente a las
sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de
fórmula general (I), tanto las sales de adición de ácidos
10 minerales y ácidos orgánicos como las sales formadas con
metales alcalinos.

Los compuestos de fórmula general (I), así como sus
sales fisiológicamente aceptables, inhiben la expresión
15 del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2
(COX-2) como se demuestra utilizando un sistema celular
de transfectantes estables de células JURKAT con el
promotor del gen COX-2 asociado al gen de la luciferasa
siguiendo el método descrito en nuestra solicitud de
20 patente PCT/ES00/00245.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden
utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente
efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes
25 para la prevención o el tratamiento de procesos
preneoplásicos o neoplásicos, inhibiendo parcialmente o
totalmente el crecimiento, la propagación o la metástasis
de la neoplasia, así como la destrucción parcial o total
de las células neoplásicas. Por ejemplo, los compuestos
30 de fórmula general (I) pueden utilizarse en neoplasias
tales como cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado,
cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón,
cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de ovario,
cáncer cervical y cáncer de mama, o para la prevención o
35 el tratamiento de pólipos adenomatosos incluyendo

poliposis familiar.

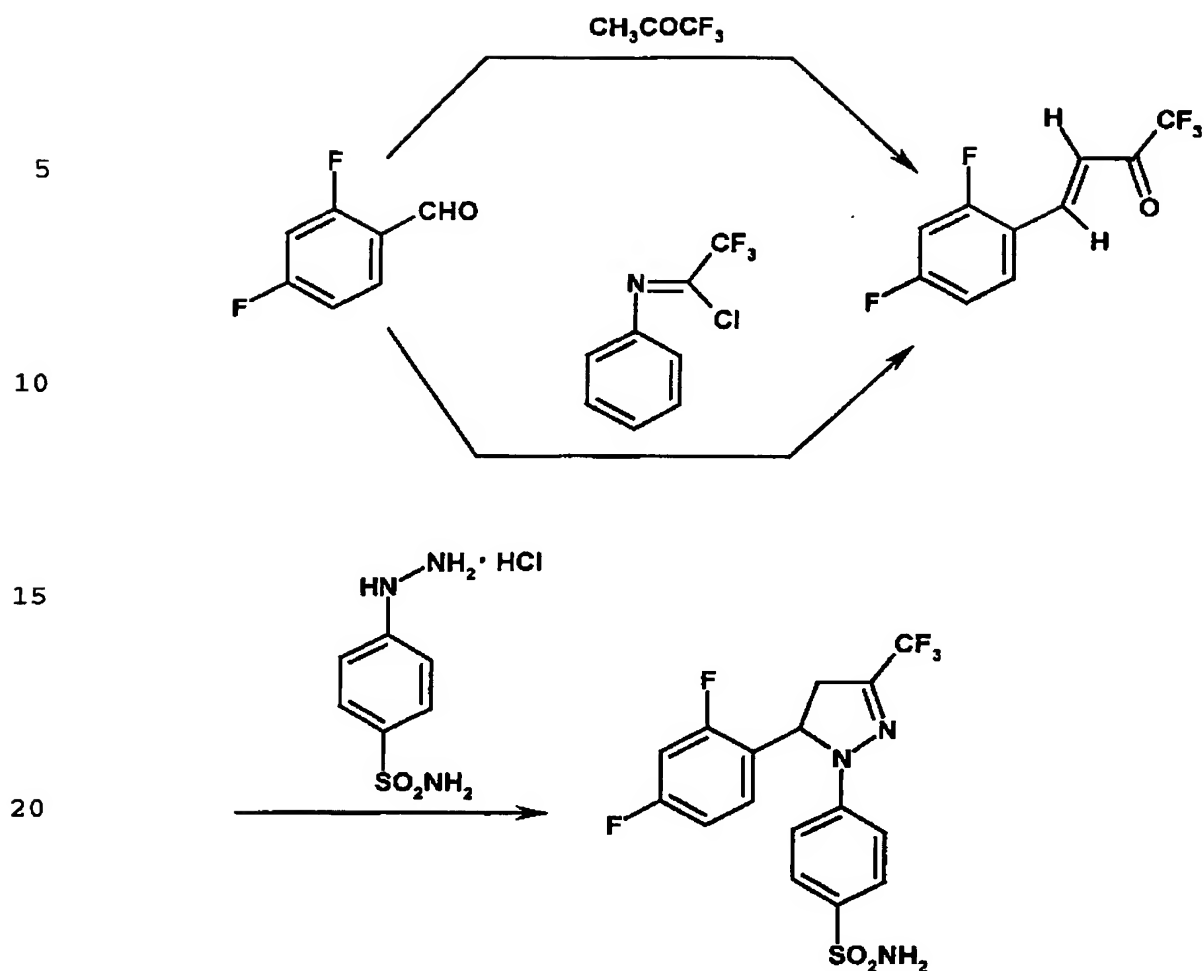
5 Los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes para la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento tumoral y de las metástasis que son dependientes de un proceso angiogénico, y otros desórdenes tales como retinopatías y endometriosis.

15 Los compuestos de fórmula general (I) pueden utilizarse, administrando una dosis terapéuticamente efectiva, en mamíferos, incluido el hombre, como agentes para la prevención o el tratamiento de la caquexia y otros desórdenes en los que esté implicado el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).

20 Los derivados de fórmula general (I) se pueden preparar según los métodos descritos en nuestra solicitud de patente WO 99/62884. A continuación se indica, a título de ejemplo, la preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol (Ejemplo 3) y sus enantiómeros (Ejemplos 79 y 80). En las tablas 1 y 2 se indica una familia de compuestos de particular interés que responden a la fórmula general (I), así como las propiedades físico-químicas que los caracterizan.

30 Ejemplo 3. - Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

35



Preparación, vía acetimidoilo, de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona

En un balón con atmósfera seca e inerte se introducen 260 ml de THF anhidro, se enfría a -78°C y se adicionan 225 ml de solución de LDA 2M en THF/n-heptano a una velocidad que permita mantener la temperatura por debajo de -65°C. A continuación se añade, con goteo rápido, dietilmetilfosfonato (34,25 g, 0,225 moles) disuelto en 30 ml de THF y se agita durante 30 minutos a -78°C. Se

adiciona, gota a gota, cloruro de N-feniltrifluoroacetimidoilo (46,7 g, 0,225 moles) disuelto en 40 ml de THF y se continúa la agitación en las mismas condiciones durante 1 hora. Se añade una solución del
5 2,4-difluorobenzaldehído (33,6 g, 0,236 moles) en 40 ml de THF, se separa el baño frío y se deja que la temperatura vaya subiendo hasta temperatura ambiente. Se agita durante toda la noche en estas condiciones. A la mañana siguiente se añaden 450 ml de HCl 2N y se continúa
10 la agitación durante 24 horas. Se elimina el THF en el rotavapor y la solución acuosa resultante se extrae con AcOEt (2x200 ml), se lava con solución de NaHCO₃ al 5% y con solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente al
15 rotavapor. Se obtiene así 54,6 g de líquido crudo rojizo que solidifica. El crudo se destila a una presión de 35 mbar y se recoge una fracción de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona a 107-14°C (43 g, 81%). Punto de fusión : 50-1°C

20 IR (KBr, cm⁻¹) : 1717, 1602, 1583, 1277, 1146, 1059, 706
¹H-RMN (CDCl₃): 6,9 (m, 2H), 7,05 (d, J=16 Hz, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (d, J=16Hz, 1H)
¹³C-RMN (CDCl₃): 105,1 (t, J=26Hz), 112,6(dd, J=4, 22Hz), 116,4 (q, J=291Hz), 118,2, 118,5, 131,5 (dd, J=4, 11Hz),
25 141,5, 162,5 (dd, J=13, 193Hz), 165,7 (dd, J=13, 190Hz), 180 (q, J=36Hz)

Preparación, vía condensación aldólica, de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona

30 En un balón se disuelve 2,4-difluorobenzaldehído (250 g, 1,76 moles), ácido acético glacial (152,5 g, 2,54 moles) y piperidina (152,5 g, 1,79 moles) en 3 l de THF. Se enfría la solución a 5-10°C y se burbujea en su
35 interior CF₃COCH₃ (≈140 g, 1,2 moles). Se separa el baño

frío, se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se mantiene en agitación, a esta temperatura, durante 2 horas. Se adiciona de nuevo CF_3COCH_3 (≈ 40 g, 0,36 moles) y se deja en agitación 2 horas. Se añade de nuevo otros ≈ 40 g y se agita durante otras 2 horas, y así sucesivamente hasta la adición total de unos 415 g (3,7 moles) de CF_3COCH_3 . Se añade solución de cloruro amónico 20% (600 ml) y se elimina el disolvente a presión reducida (50°C, 80 mbar). Se añaden 300 ml de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, H_2SO_4 5%, agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se evapora. El crudo resultante se destila recogiendo (30 mbar) una fracción (281,4 g, 68%) de (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona de punto de fusión 50-1°C. IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN iguales a los del producto obtenido vía acetimidoilo.

Preparación de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

Una solución de clorhidrato de 4-(aminosulfonil)fenilhidrazina (243,8 g, 1,09 moles) y (E)-1,1,1-trifluoro-4-(2,4-difluorofenil)-3-buten-2-ona (281,4 g) en 1600 ml de ácido acético se refluje durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se vierte lentamente sobre agua-hielo (10-12 l) manteniendo una fuerte agitación y se filtra. Se lava con tolueno (500 ml) y se seca. Se obtienen 328 g de producto crudo (pureza: 95,6%) que se cristaliza de dioxano. Se obtienen 216,7 g de 1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol con una pureza del 98,1%. Las aguas madres de cristalización, una vez concentradas, proporcionan otros 69,3 g del 97,5% de pureza. La reunión de estas dos

fracciones se recristaliza de isopropanol obteniéndose 267,8 g (61%) de producto molido, con un tamaño de partícula < 100 μm , pureza del 99,5% y punto de fusión 161-2°C

5

Análisis elemental: % C %H %N %F
 Calculado 47,41 2,98 10,37 23,43
 Hallado 47,42 2,77 10,35 23,57
 IR (KBr, cm^{-1}): 3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326,
 10 1179, 1099, 1067

^1H -RMN [300 MHz, CDCl_3 , 25°C, δ (ppm)]: 3,0 (dd, $J=6,3$ y 11,4 Hz, 1H); 3,80 (dd, $J=11,4$ y 12,6 Hz, 1H); 4,79 (s ancho, 2H); 5,70 (dd, $J=6,3$ y 12,6 Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 3H); 7,74 (d, $J=8,7$ Hz, 2H)

15

^1H RMN [300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C, δ (ppm)]: 3.13 (dd, $J=18,5$ Hz, 1H); 3.89 (t, $J=16$ Hz, 1H); 5.96 (dd, $J=13,6$ Hz, 1H); 7.03-7.16 (m, 5H); 7.33 (m, 2H); 7.64 (d, $J=9$ Hz, 2H)

20

^{13}C -RMN [75 MHz, CDCl_3 , 25°C, δ (ppm)]: 40,2, 57,9, 104,9 (t, $J=25\text{Hz}$), 112,4 (dd, $J=4, 22\text{Hz}$), 113,5, 120,4 (q, $J=269\text{Hz}$), 122,1 (d, $J=17\text{Hz}$), 128, 128,2, 133,5, 139,5 (q, $J=38\text{Hz}$), 145,8, 159,6 (dd, $J=12, 245\text{Hz}$), 163 (dd, $J=12, 248\text{Hz}$)

25

^{13}C RMN [75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C, δ (ppm)]: 39.7, 58.8, 105.1 (t, $J^{\text{C-F}}=26$ Hz), 112.1 (dd, $J^{\text{C-F}}=22, 3$ Hz), 113.3, 120.9 (q, $J^{\text{C-F}}=268$ Hz), 123.1 (dd, $J^{\text{C-F}}=14, 4$ Hz), 127.4, 130.0 (dd, $J^{\text{C-F}}=10, 5$ Hz), 135.9, 139.0 (q, $J^{\text{C-F}}=37$ Hz), 144.6, 160.0 (dd, $J^{\text{C-F}}=247, 13$ Hz), 162.3 (dd, $J^{\text{C-F}}=246, 13$ Hz)

30

MS [EI, -70 eV, m/z (%): 405 (M^+ , 100), 386 (4), 341 (7), 292 (14), 156 (26), 139 (16)

Preparación de (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

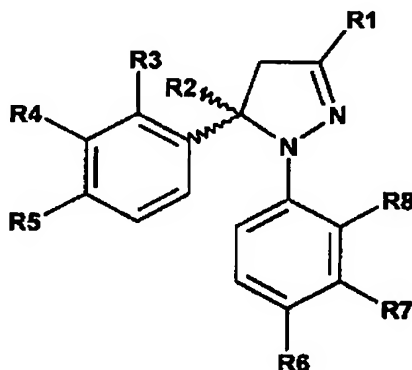
(Ejemplo 79) y (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-
difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
(Ejemplo 80)

5 La mezcla racémica (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-

10 pirazol se resuelve en sus enantiómeros por cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna CHIRALPAK AS de 10 μ de tamaño de partícula y dimensiones de 25 x 2 cm (Daicel), fase móvil 0,1% de dietilamina en metanol y flujo de 8 ml/min. Con un tiempo de retención de 7,4 minutos se obtiene (+)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-

15 pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica 99,9 %; $[\alpha]_D^{25} = +183,9$ (c=1 CH₃OH). Con un tiempo de retención de 9,2 minutos se obtiene (-)-1-(4-aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol como un sólido blanco de p.f.: 173-4°C; pureza enantiomérica >99,9%; $[\alpha]_D^{25} = -189,4$ (c=1 CH₃OH).

Tabla 1



5

10

15

20

25

30

35

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
2	CF ₃	CH ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
3	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
4	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
5	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
6	CF ₃	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
7	CF ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
8	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
9	CF ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
10	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H
11	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
12	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ CH ₃	H	H
13	CF ₃	H	Cl	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
14	CF ₃	H	CH ₃	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
15	CF ₃	H	H	CH ₃	H	SO ₂ NH ₂	H	H
16	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
17	CF ₃	H	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
18	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
19	CF ₃	H	H	F	H	SO ₂ CH ₃	H	H
20	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
21	CF ₃	H	H	Cl	F	SO ₂ NH ₂	H	H
22	CF ₃	H	H	H	OCF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
23	CF ₃	H	F	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H
24	CF ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
25	CF ₃	H	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
26	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
27	CH ₃	H	H	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H

5

10

15

20

25

28	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
30	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
31	H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
32	H	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
33	CH ₃	H	H	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
34	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
35	CO ₂ H	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
36	CO ₂ H	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
38	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
40	CONH ₂	H	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
41	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
42	CONH ₂	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
43	CN	H	H	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
44	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
45	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
46	CF ₃	H	H	F	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
47	CF ₃	H	F	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
48	CF ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
49	CF ₃	H	OCH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
50	CHF ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
51	CF ₃	H	F	F	F	SO ₂ NH ₂	H	H
52	CF ₃	H	Cl	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
53	CF ₃	H	F	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
54	CF ₃	H	CF ₃	H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
55	CF ₃	H	CH ₃	F	H	SO ₂ NH ₂	H	H

56	CF ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
57	CHF ₂	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
58	CF ₃	H	CF ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
59	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F
60	CF ₃	H	Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
61	CF ₃	H	F	H	Cl	SO ₂ NH ₂	H	H
62	CF ₃	H	CH ₃	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H
63	CF ₃	H	F	H	CH ₃	SO ₂ NH ₂	H	H
64	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NHCOCH ₃	H	H
65	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	H
66	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
67	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	F
68	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
69	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	F	H
70	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
71	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
72	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	Cl
73	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
74	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	Cl	H	Cl
75	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	CF ₃
76	CF ₃	H	H	H	SO ₂ NH ₂	F	H	H
77	CH ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H	H
78	H	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H

Tabla 1 (continuación)

Ejem -plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Pureza Enantio- mérica %	Rotación Especí- fica [α] _D
79	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	+183,9 (c=1; CH ₃ OH)
80	CF ₃	H	F	H	F	SO ₂ NH ₂	H	H	>99	-189,4 (c=1; CH ₃ OH)
81	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	+181,2 (c=1; CH ₃ OH)
82	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	H	>99	-183,4 (c=1; CH ₃ OH)
83	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F	>99	+88 (c=1; CH ₃ OH)
84	CF ₃	H	H	H	SO ₂ CH ₃	F	H	F	>99	-86 (c=1; CH ₃ OH)

Tabla 2

Ejem- plo	p.f. °C	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm
1	140-3	3356, 3268, 1594, 1326, 1170, 1139, 1120, 1097	2,34 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 9, 14Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 6, 14Hz, 1H); 4,7 (s ancho, 2H); 5,4 (dd, J=6, 9, 12, 6Hz, 1H); 7,1 (2d, J=8, 1, 9, 3Hz, 4H); 7,2 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7,7 (d, J=9, 3Hz, 2H)
2	60-6	3384, 3266, 1593, 1498, 1327, 1151, 1099, 703	1,6 (s, 3H); 2,8 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 4,5 (s ancho, 2H); 7,2 (m, 3H); 7,4- 7,55 (m, 4H); 7,7 (d, 2H)
3	160-2	3315, 3232, 1617, 1593, 1506, 1326, 1179, 1099, 1067	3 (dd, J=6, 3, 11, 4Hz, 1H); 3,8 (dd, J=11, 4, 12, 6Hz, 1H); 4,8 (s ancho, 2H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 6Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7- 7,1 (m, 3H); 7,7 (d, J=8, 7Hz, 2H)
4	140-3	1516, 1310, 1148, 1131, 1060, 774	2,2 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7, 8, 17, 1Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12, 9, 17, 1Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 8, 12, 9Hz, 1H); 6,8 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,45 (d, J=8, 4Hz, 2H); 7,9 (d, J=8, 4Hz, 2H)
5	156-7	3350, 3269, 1596, 1315, 1188, 1142, 1101	3,04 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12, 9, 18 Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,45 (dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 7,0 (d, J=9Hz, 2H); 7,2 (d, J=6, 6Hz, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
6	137-40	1595, 1333, 1297, 1282, 1148, 771	3,0 (s, 3H); 3,06 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 8, 18, 1H); 5,45 (dd, J=6, 6, 12, 6Hz, 1H); 7,05 (d, J=9Hz, 2H); 7,2 (d, J=7, 8Hz, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)

5	7	115-19	1592, 1332, 1148, 1133, 825, 775	2,3(s,3H); 3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 19Hz,1H) 3,7(dd,J=12,6, 19,1H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6 Hz,1H); 7,1(2d,J=8,1, 8,7Hz,4H); 7,2(d,J=8,1 Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
10	8	154-6	3337, 3254, 1594, 1510, 1324, 1158, 740	3,0(dd,J=6,6, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz, 1H); 4,8(s,2H); 5,4(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
15	9	121-22	1592, 1509, 1148, 1120, 774	3,0(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,4Hz,1H); 3,7(dd, J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=6,6 y 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
20	10	103-5	1514, 1313, 1155, 1133, 1061, 827	2,9(dd,J=8,4, 17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J= 12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)
25	11	153-5	3318, 3250, 1596, 1323, 1135, 1066	3(dd,J=6,9 y 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18Hz, 1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz, 1H); 7,0(m,4H); 7,2(m, 1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
30	12	198- 200	1596, 1320, 1303, 1138, 775	2,9-3,0(dd+s,4H); 3,85(dd,J=12,6, 18,3Hz, 1H) 5,8(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,0(2d,J=9Hz, 3H); 7,2(d,J=9Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,8(d,J=9Hz,2H)
35	13	143-5	3425, 3275, 1594, 1332, 1158, 1111, 825	2,95(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,8(dd,J=12,3, 18,3Hz ,1H); 4,8(s,2H); 5,8(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 7,0(2d,3H); 7,2(d,J=8,7Hz,1H); 7,5(s,1H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)

5	14	124-6	3370, 3240, 1595, 1331, 1154, 1103	(d ₆ -DMSO), 2,4(s,3H); 2,9(dd,J=6,3, 18Hz,1H); 3,9(dd,J=13,2, 18Hz,1H); 5,9(dd,J=6,3, 13,2Hz 1H); 6,8(s ancho,1H); 7,0(d,J=9Hz,2H); 7,1 (m,3H); 7,2(t,1H); 7,25(d,1H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
10	15	125-8	3370, 3265, 1595, 1329, 1158, 1066	(d ₆ -DMSO), 2,3(s,3H); 3(dd,J=6,3, 18,3Hz, 1H) 3,9(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-7,15(m,5H); 7,25(t,1H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
15	16	166-8	3330, 3239, 1597, 1334, 1122, 769	3,05(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 17,7Hz,1H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-7,2(m,5H); 7,3(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
20	17	117- 121	1594, 1304, 1150, 1119, 776	3(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 17,1Hz,1H); 3,8(dd,J= 12,9, 17,1Hz,1H); 5,75(dd,J=6,6, 12,9Hz,1H); 7-7,2(m,5H); 7,3(m,1H); 7.75(d,J=9Hz,2H)
25	18	132-3	3323, 3249, 1596, 1323, 1179, 1131, 741	3(dd,J=7,2, 16,8Hz,1H); 3,75(dd,J=12,9, 16,8Hz,1H); 4,8(s ancho,2H); 5,4(dd,J=7,2, 12,9Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,1H); 7,05(m,4H); 7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
30	19	149- 151	1593, 1296, 1144, 965, 789	3(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6, 13,8Hz,1H); 5,4(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,9- 7,1(m,5H); 7,4(m,1H); 7,7(d,J=9Hz,2H)

5	20	125-8	3336, 3254, 1593, 1329, 1156, 1112, 834	3(dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3, 7(s+dd, 4H); 4, 75(s ancho, 2H); 5, 4(dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6, 9(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 05(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 1(d, J=8, 4Hz, 2H); 7, 7(d, J=8, 4Hz, 2H)
10	21	171-3	3376, 3239, 1593, 1500, 1328, 1153	3(dd, J=6, 9, 18, 3Hz, 1H); 3, 75(dd, J=12, 6, 18, 3Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 4(dd, J=6, 9, 12, 6Hz, 1H); 7-7, 2(m, 4H); 7, 3(m, 1H); 7, 7(d, J=8, 7Hz, 2H)
15	22	134-7	3386, 3265, 1595, 1259, 1159	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=6, 18, 3Hz, 1H); 3, 9(dd, J=12, 9, 18, 3Hz, 1H); 5, 9(dd, J=6, 12, 9Hz, 1H); 7, 05(d, J=8, 7Hz, 2H); 7, 1(s ancho, 2H); 7, 4(s, 4H); 7, 6(d, J=8, 7Hz, 2H)
20	23	152-4	3334, 3237, 1595, 1331, 1128, 831	3, 05(dd, J=6, 6, 18, 6Hz, 1H); 3, 8(dd, J=12, 9, 18, 6Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 7(dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6, 8(m, 1H); 7-7, 2(m, 4H); 7, 7(d, J=7, 8Hz, 2H)
25	24	158- 160	3361, 3270, 1593, 1325, 1168, 1140, 821	2, 3(s, 3H); 2, 4(s, 3H); 2, 9(dd, J=6, 9, 17, 7Hz, 1H); 3, 8(dd, J=12, 9, 17, 7Hz, 1H); 4, 7(s ancho, 2H); 5, 6(dd, J=6, 9, 12, 9Hz, 1H); 6, 8-7, 0(m, 4H); 7, 1(s, 1H); 7, 7(d, J=8, 4Hz, 2H)
30	25	132-5	1595, 1325, 1281, 1135, 774	3(s+dd, 4H); 3, 8(dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 5, 45(dd, J=12, 6, 18Hz, 1H); 6, 9-7, 05(m, 4H); 7, 2(m, 1H); 7, 75(d, J=9Hz, 2H)
35	26	206-8	3329, 3215, 1593, 1509, 1333, 1155, 817	(d ₆ -DMSO): 2(s, 3H); 2, 65(dd, J=5, 6, 20Hz, 1H); 3, 55(dd, J=12, 6, 20Hz, 1H); 5, 35(dd, J=5, 6, 12, 6Hz, 1H); 6, 8(d, J=8, 4Hz, 2H); 6, 95(s, 2H); 7, 1-7, 25(m, 4H); 7, 5(d, J=8, 4Hz, 2H)

27	120-3	1590, 1508, 1293, 1141	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=12, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6, 12Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7(m,2H); 7,2(m,2H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
28	195-7	3300, 3210, 1594, 1509, 1330, 1157	(d ₄ -CH ₃ OH): 2(s,3H); 2,2(s,3H); 2,6(dd,J=5,4, 17,7Hz,1H); 3,5(dd,J=11,7, 17,7Hz,1H); 5,3(dd,J=5,4, 11,7Hz,1H); 6,8(d,J=8,7Hz,2H); 6,9(s,2H); 7,1(m,4H); 7,5(d,J=8,7Hz,2H)
29	113-7	1592, 1509, 1298, 1142, 771	2,1(s,3H); 2,3(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 20Hz,1H); 2,95(s,3H); 3,5(dd,J=13, 20Hz,1H); 5,1(dd,J=6,3, 13Hz,1H); 6,9(d,J=9Hz,2H); 7,1(m,4H); 7,6(d,J=9Hz,2H)
30	190-4	3344, 3263, 1596, 1329, 1155, 616	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,9(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,7(dd, J=12, 18,3Hz,1H); 5,3(dd,J=6, 12Hz,1H); 7,1(m,3H); 7,4(m,5H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
31	206-8	1595, 1290, 1144, 774	2,9(s+dd,4H); 3,6(dd,J=12,3, 18,3Hz,1H); 5,1(dd,J=6,3, 12,3Hz,1H); 6,9(s,1H); 7(d,J=9Hz,2H); 7,3(m,5H); 7,7(d,J=9Hz,2H)
32	197- 202	3320, 3250, 1594, 1325, 1165	(d ₆ -DMSO): 2(s,3H); 2,7(dd,J=5,4, 18Hz,1H); 3,6(dd,J=12, 18Hz,1H); 5,5(dd,J=5,4, 12Hz, 1H); 6,85(d,J=8,1Hz,2H); 7(s,2H); 7,4(d,J=8,1 Hz,2H); 7,5(d,J=8,1Hz,2H); 7,7(d,J=8,1Hz,2H)
33	136-8	1595, 1512, 1325, 1141, 771	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=6,3, 19Hz,1H); 3(s,3H); 3,5(dd,J=12,6, 19Hz,1H); 5,2(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,9(d,J=8,4Hz,2H); 7,35(d,J=8,4Hz,2H); 7,6(2d,4H)

5	34	172-6	3304, 3237, 1706, 1326, 1138,	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,35(s,3H); 3,05(dd,J=6,6, 18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 18,6Hz,1H); 5,5(dd,J=6,6, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H), 7,7(d,J=9Hz,2H)
	35	157- 164	3247, 1700, 1595, 1333, 1150, 1098	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 7,2-7,5(m,7H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
10	36	202-5	1730, 1582, 1275, 1206, 1134, 1087	(d ₆ -DMSO): 2,2(s,3H); 2,8(dd,J=6,3, 18Hz,1H); 3,05(s,3H); 3,8(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7,2(m, 6H); 7,7(d,J=9Hz,2H); 13,2(s ancho, 1H)
15	37	192-7	3306, 3231, 1706, 1324, 1158	2,2(s,3H); 3(dd,J=6,3,18Hz,1H); 3,2(s ancho, 2H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,8(s,3H); 5,4(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 7-7,1(m,6H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H)
20	38	84-90	3308, 3224, 1700, 1317, 1147, 1094	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9(s+dd, 4H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz,1H); 7,2-7,4(m, 7H); 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
25	39	155- 160	1741, 1561, 1260, 1226, 1135, 1089	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,6, 18,3Hz,1H); 5,4(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 7- 7,25(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
30	40	200-5	3431, 3285, 1647, 1592, 1328, 1142	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,1(dd,J=6, 18,3Hz,1H); 3,9 (dd,J=12,9, 18,3Hz,1H); 5,7(dd,J=6, 12,9Hz, 1H); 7,2-7,5(m, 7H); 7,75(d,J=8,7Hz,2H)
35	41	210-5	3450, 3337, 1656, 1596, 1345, 1141	(d ₄ -CH ₃ OH): 2,4(s,3H); 3,05(dd,J=6, 17,7Hz,1 H); 3,8(dd,J=12,9, 17,7Hz,1H); 5,6(dd,J=6, 12,9 Hz,1H);7,2-7,3(m,6H) 7,75(d,J=8,7Hz,2H)

5

10

15

20

25

30

42	128-132	3440, 3200, 1680, 1590, 1135	2,3(s,3H); 3(s,3H); 3,1(dd,J=6,3,18,6Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6,18,6Hz,1H); 5,4(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 5,6(s ancho,1H); 6,7(s ancho,1H); 7-7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
43	162-4	2220, 1593, 1500, 1389, 1296, 1143	2,3(s,3H); 3-3,1(s+dd,4H); 3,75(dd,J=12,6,18Hz,1H); 5,5(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 7-7,2(m,6H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
44	152-5	3316, 3240, 1594, 1323, 1178, 1121, 1065, 549	2,2(s,6H); 3(dd,J=6,3,18,3Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6,18,3Hz,1H); 4,7(s ancho,2H); 5,4(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,95(s+d,J=7,8Hz,2H); 7,1(2d,J=7,8,8,7Hz,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
45	170-5	3360, 3267, 1595, 1507, 1329, 1255, 1159, 619	2,2(s,3H); 3(dd,J=7,2,18Hz,1H); 3,6-3,8(s+dd,4H); 4,6(s ancho,2H); 5,35(dd,J=7,2,12,9Hz,1H); 6,75(d,J=7,8Hz,1H); 7(s+d,2H); 7,1(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
46	108-14	3383, 2270, 1595, 1519, 1329, 1277, 1160, 1066	3(dd,J=6,6,18,3Hz,1H); 3,75(dd,J=12,3,18,3Hz,1H); 3,9(s,3H); 5,4(dd,J=6,6,12,3Hz,1H); 6,95(m,3H); 7,05(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
47	157-9	3357, 3267, 1630 1595, 1508, 1330, 1264, 1158, 1066	3,05(dd,J=6,3,18Hz,1H); 3,7-3,8(s+dd,4H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,9Hz,1H); 6,6-6,7(m,2H); 6,95(t,J=8,7Hz,1H); 7,05(d,J=9Hz,2H); 7,7(d,J=9Hz,2H)

35

5	48	121-6	3376, 3268, 1593, 1507, 1329, 1160	2,9(dd,J=6, 18Hz,1H); 3,65(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 3,75(s,3H); 3,85(s,3H); 4,9(s,2H); 5,65(dd,J=6, 12,6Hz,1H); 6,35(d,J=8,7Hz,1H); 6,5(s,1H); 6,9(d,J=8,7Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
10	49	179-82	3317, 3231, 1593, 1507, 1326, 1178	(d ₆ -DMSO): 2,95(dd,J=5,4, 18Hz,1H); 3,7-3,8(m,4H); 5,8(dd,J=5,4, 12,6Hz,1H); 6,7(dd,J=8,1, 10,5Hz,1H); 6,9-7,1(m,6H); 7,6(d,J=8,7Hz,2H)
15	50	181-3	3348, 3268, 1593, 1321, 1165	2,25(s,3H); 2,35(s,3H); 2,85(dd,J=6,9, 18Hz,1H); 3,7(dd,J=12,6, 18Hz,1H); 5,45(dd,J=6,9, 12,6Hz,1H); 6,5(t,J=54Hz,1H); 6,8- 6,9(m,4H); 7(s,1H); 7,65(d,J=9Hz,2H)
20	51	159-61	3382, 3285, 1595, 1514, 1328, 1161	3(dd,J=6,3, 17,7Hz,1H); 3,8(dd,J=12,6, 17,7Hz,1H); 4,7(s,2H); 5,7(dd,J=6,3, 12,6Hz,1H); 6,8(m,1H); 6,9(m,1H); 7(d,J=9Hz,2H); 7,75(d,J=9Hz,2H)
25	52	167-9	3318, 3239, 1593, 1503, 1492, 1321, 1068	(d ₆ -DMSO): 3(dd,J=6,3, 18,3Hz,1H); 3,95(dd,12,9, 18,3Hz,1H); 5,95(dd,J=6,3, 12,9Hz,1H); 7(d,J=8,7Hz,2H); 7,1- 7,2(m,4H); 7,55(d,J=8,4Hz,1H); 7,65(d,J=8,7Hz,2H)
30	53	170-3	3425, 3284, 1595, 1330, 1138	(d ₆ -DMSO): 3,2(dd,J=5,7, 18Hz,1H); 3,9(dd,J=12,9, 18Hz,1H); 6(dd,J=5,7, 12,9Hz,1H); 7,1(m,4H); 7,4-7,7(m,4H); 7,8(d,J=10,8Hz,1H)

5	54	212-4	3376, 3277, 1597, 1332, 1274, 1132	2,8 (dd, J=6,3, 18,5Hz, 1H); 3,7 (dd, J=13, 18,5Hz, 1H); 5,75 (dd, J=6,3, 13Hz, 1H); 6,1 (s, 2H); 6,8 (d, J=8,5Hz, 2H); 7,2 (d, J=8,3Hz, 1H); 7,6 (d, J=8,5Hz, 2H); 7,65 (d, J=8,3Hz, 1H); 7,9 (s, 1H)
10	55	193-5	3353, 3270, 1593, 1509, 1321, 1141	(d ₆ -DMSO): 2,3 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6,1, 12,2Hz, 1H); 3,95 (dd, J=12,2, 12,9Hz, 1H); 5,95 (dd, J=6,1, 12,9Hz, 1H); 6,65 (s ancho, 1H); 7 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,1- 7,2 (m, 4H); 7,65 (d, J=8,8Hz, 2H)
15	56	148-50	3384, 3266, 1593, 1324, 1252, 1166	2,35 (s, 3H); 2,9 (dd, J=5,6, 18Hz, 1H); 3,7-3,8 (m, 4H); 4,9 (banda ancha, 2H); 5,5 (dd, J=5,6, 12,6Hz, 1H); 6,6 (dd, J=2,2, 8,5Hz, 1H); 6,8 (s, 1H); 6,85- 6,95 (2d, 3H); 7,7 (d, J=9Hz, 2H)
20	57	157-60	3384, 3346, 3277, 3255, 1596, 1503, 1341, 1158	3 (dd, J=6,1, 17,8Hz, 1H); 3,7 (dd, J=12,4, 17,8Hz, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,6 (dd, J=6,1, 12,4Hz, 1H); 6,5 (t, J=54Hz, 1H); 6,8- 7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8,8Hz, 2H)
25	58	174-7	3384, 3261, 1596, 1329, 1117	2,95 (dd, J=5,6, 17,3Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12,4, 17,3Hz, 1H); 4,7 (s ancho, 2H); 5,8 (dd, J=5,6, 12,4Hz, 1H); 6,95 (d, J=8,3Hz, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,75 (d, J=8,3Hz, 2H)
30	59	105-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3 (s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)

5	60	157-9	3354, 3268, 1594, 1325, 1122, 753	2,95 (dd, J=6, 6, 18, 5Hz, 1H); 3,85 (dd, J=12, 7, 18, 5Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,8 (dd, J=6, 6, 12, 7Hz, 1H); 6,9-7 (m, 3H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,45 (d, J=7, 8Hz, 1H); 7,7 (d, J=8, 6Hz, 2H)
10	61	180-5	3407, 3295, 1593, 1334, 1161	(d ₄ -CH ₃ OH): 3,2 (dd, J=6, 3, 18, 1Hz, 1H); 3,95 (dd, J=12, 9, 18, 1Hz, 1H); 6 (dd, J=6, 3, 12, 9Hz, 1H); 7,2 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,4 (d, J=10, 3Hz, 1H); 7,8 (d, J=8, 8Hz, 2H)
15	62	154-60	3406, 3262, 1593, 1330, 1155	2,4 (s, 3H); 2,9 (dd, J=6, 6, 17, 8Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 7, 17, 8Hz, 1H); 4,8 (s, 2H); 5,5 (dd, J=6, 6, 12, 7Hz, 1H); 6,8-7 (m, 5H); 7,7 (d, J=8, 8Hz, 2H)
20	63	166-7	3430, 3298, 1593, 1508, 1334, 1161, 1123	2,3 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 3, 18, 3Hz, 1H); 3,75 (dd, J=12, 7, 18, 3Hz, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,7 (dd, J=6, 3, 12, 7Hz, 1H); 6,85-7 (m, 3H); 7,05 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,7 (d, J=8, 8Hz, 2H)
25	64	172-4	3302, 1722, 1593, 1506, 1337, 1165	2 (s, 3H); 3 (dd, J=6, 6, 18Hz, 1H); 3,8 (dd, J=12, 9, 18Hz, 1H); 5,7 (dd, J=6, 6, 12, 9Hz, 1H); 6,8-6,95 (m, 2H); 7-7,1 (m, 3H); 7,85 (d, J=8, 7Hz, 2H); 8,1 (s, 1H)
30	65	117-21	1594, 1492, 1310, 1257, 1154, 1063	2,95 (dd, J=7, 3, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J=12, 7, 17, 8Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 3, 12, 7Hz, 1H); 6,8 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,1 (d, J=8, 8Hz, 2H); 7,4 (d, J=8, 3Hz, 2H); 7,9 (d, J=8, 3Hz, 2H)

5	66	114-5	1598, 1503, 1275, 1156, 1079, 749	2,95 (dd, J=7, 6, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J= 12, 7, 17, 8Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 6, 12, 7Hz, 1H); 6,9 (m, 3H); 7,15 (t, J=7, 8Hz, 2H); 7,4 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7,9 (d, J=8, 1Hz, 2H)
10	67	98-9	1606, 1503, 1317, 1148, 1123, 762	3 (s+dd, 4H); 3,65 (dd, J= 13, 1, 17, 1Hz, 1H); 5,8 (dd, J=7, 6, 13, 1Hz, 1H); 6,9 (m, 2H); 7 (t, J=8, 1Hz, 1H); 7,3 (d, J=8, 1Hz, 2H); 7,45 (t, J=8, 3Hz, 1H); 7,8 (d, J=8, 1Hz, 2H)
15	68	104-8	1617, 1496, 1310, 1253, 1154, 1113, 809	2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J= 11, 7, 17, 1Hz, 1H); 5,45 (t, J=11, 7Hz, 1H); 6,75 (d, J=8, 5Hz, 1H); 7 (d, J=8, 5Hz, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,45 (d, J=8Hz, 2H); 7,9 (d, J=8Hz, 2H)
20	69	116-7	1616, 1587, 1498, 1310, 1155, 828	2,9 (dd, J=7, 5, 16, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J= 12, 7, 16, 8Hz, 1H); 5,4 (dd, J=7, 5, 12, 7Hz, 1H); 6,6 (m, 2H); 6,7 (d, J=11Hz, 1H); 7,1 (dd, J=7, 6, 14, 9Hz, 1H); 7,4 (d, J=8Hz, 2H); 7,9 (d, J=8Hz, 2H)
25	70	114-6	1597, 1315, 1149, 1072, 959, 789	2,25 (s, 3H); 2,9 (dd, J=7, 6, 17, 8Hz, 1H); 3 (s, 3H); 3,7 (dd, J= 12, 9, 17, 8Hz, 1H); 5,45 (dd, J=7, 6, 12, 9Hz, 1H); 6,6 (d, J=7, 8Hz, 1H); 6,7 (d, J=7, 8 Hz, 1H); 6,9 (s, 1H); 7 (t, J=7, 8Hz, 1H); 7,45 (d, J=8Hz, 2H); 7,9 (d, J=8Hz, 2H)
30	71	132-3	1601, 1509, 1314, 1154, 1113, 809	2,2 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 3 (m, 4H); 3,5 (dd, J= 11, 7, 16, 6Hz, 1H); 5,4 (t, J=11, 7Hz, 1H); 6,8 (m, 2H); 6,9 (s, 1H); 7,5 (d, J=8Hz, 2H); 7,85 (d, J=8Hz, 2H)

5	72	1617, 1589, 1483, 1313, 1149, 759 (film)	2,95(s,3H); 3,15(dd,J=6,5, 17,8Hz,1H); 3,65(dd,J= 12,7, 17,8Hz,1H); 5,95(dd,J=6,5, 12,7Hz,1H); 6,95(d,J=7,8Hz,1H); 7,1(t,J=7,3Hz,1H); 7,2(m,2H); 7,35(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
10	73	1598, 1496, 1406, 1312, 1151, 757 (film)	2,3(s,3H); 3(s+dd,4H); 3,5(dd,J= 11,7, 17,8Hz,1H); 5,5(t,J=11,7Hz,1H); 6,85 (d,J=7,8Hz,1H); 7(m,2H); 7,1(d,J=6,1Hz,1H); 7,5(d,J=8,3Hz,2H); 7,85(d,J=8,3Hz,2H)
15	74	103-6 1625, 1483, 1312, 1150, 1130, 819	3(s,3H); 3,15(dd,J=5,9, 17,8Hz, 1H); 3,7(dd,J= 11,7, 17,8Hz, 1H); 5,95(dd,J=5,9, 11,7Hz,1H); 7,05 (d,J=8,8Hz,1H); 7,2(m,2H); 7,3(d,J=8,1Hz,2H); 7,8(d,J=8,1Hz,2H)
20	75	1603, 1318, 1148, 1060, 955, 760 (film)	3(s,3H); 3,1(dd,J=8,8, 16,4Hz,1H); 3,6(dd,J= 12,7, 16,4Hz,1H); 5,6(dd,J=8,8, 12,7Hz,1H); 7(d,J=7,8Hz,1H); 7,15(t,J=8,1Hz,1H); 7,3(t,J=8,1Hz,1H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,6(d,J=7,8Hz,1H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)
25			
30	76	138-40 3340, 3249, 1508, 1332, 1165, 1121, 832	(d ₆ -DMSO): 3(dd, J=7,6, 16,1Hz,1H); 3,8(dd, J=12,9, 16,1Hz,1H); 5,8(dd, J=7,6,12,9Hz,1H); 6,9(m,2H); 7,1(t, J=8,9Hz,2H); 7,35(s ancho, 2H); 7,4(d,J=8,3Hz,2H); 7,8(d,J=8,3Hz,2H)

5	77	132-5	1598, 1508, 1303, 1149, 744	2,1(s,3H); 2,7(dd,J=7,8, 17,3Hz,1H); 3(s,3H); 3,5(dd,J=12,2,17,3Hz,1H); 5,1(dd,J=7,8,12,2Hz,1H); 6,8(t,J=7,1Hz,1H); 6,9(d, J=8Hz, 2H); 7,1(t,J=8Hz,2H); 7,5(d,J=8Hz,2H); 7,9(d, J=8Hz,2H)
10	78	155-60	1510, 1290, 1140, 800, 540	2,8(dd,J=8,3,17,8Hz,1H); 3(s,3H); 3,5(dd,J=12,2, 17,8Hz,1H); 5(dd,J=8,3, 12,2Hz,1H); 6,8- 6,95(m,5H); 7,5(d, J=8,3Hz,2H); 7,9(d,J=8,3Hz,2H)
15	79	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6,3,11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7- 7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
20	80	173-4	3330, 3250, 1617, 1593, 1506, 1329, 1121, 1099, 855	3(dd,J=6,3,11,4Hz,1H); 3,8(dd,J=11,4,12,6Hz, 1H); 4,8(s ancho,2H); 5,7(dd,J=6,3,12,6Hz,1H); 6,8-6,95(m,2H); 7- 7,1(m,3H); 7,7(d,J=8,7Hz,2H)
25	81	113-5	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 831	2,9(dd,J=8,4,17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)
30	82	113-4	1508, 1315, 1155, 1133, 1067, 827	2,9(dd,J=8,4,17,4Hz,1H); 3(s,3H); 3,7(dd,J=12,6, 17,4Hz,1H); 5,4(dd,J=8,4, 12,6Hz,1H); 6,9(m,4H); 7,45(d,J=8,4Hz,2H); 7,95(d,J=8,4 Hz,2H)

83	86-9	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)
84	84-6	1596, 1510, 1314, 1264, 1150, 845	3(s+dd, 4H); 3,6 (dd, J=12,2, 17,6Hz, 1H); 5,6 (dd, J=6,2, 12,2Hz, 1H); 6,65 (t, J=9Hz, 1H); 6,75 (t, J=8Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (d, J=8,3Hz, 2H)

En terapéutica humana, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención es función de la gravedad de la afección a tratar. Normalmente estará comprendida entre 10 y 500 mg/día. Los compuestos de la invención se pueden administrar como único principio activo o junto con otro producto, con el objeto de provocar una sinergia. Los compuestos de la invención, con una formulación farmacéutica adecuada, se administrarán por diversas vías tales como oral, transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intramuscular o intravenosa. Composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I) se describen en nuestra solicitud de patente WO 99/62884.

Evaluación biológica

Los productos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis, de la caquexia y procesos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxygenasa-2 (COX-2). Con el fin de demostrar estas actividades se indican a

continuación, a título de ejemplo, algunas pruebas farmacológicas.

Inhibición de la inducción de la COX-2

5

Para determinar la capacidad de inhibición de la inducción transcripcional de la ciclooxigenasa-2 se ha utilizado un sistema celular de transfectantes estables de células JURKAT con el promotor del gen COX-2 asociado al gen de la luciferasa. Se han utilizado 3 clones independientes (C3, C7 y F9) que difieren en la actividad luciferasa basal entre valores de 4500 a 180.000 RLU^s/10⁵ células, que se incrementan en respuesta a agentes estimuladores tipo proinflamatorio activadores de vías de señalización celular como ésteres de forbol (TPA) e ionóforos (ionomicina).

15

Para el ensayo las células se pretrataron durante 1 hora con los compuestos a ensayar y a continuación se estimularon con TPA + ionomicina durante 6 horas. A continuación se obtuvieron extractos celulares en los que se ensayó la actividad luciferasa, y se determinó la concentración de proteína. La inhibición de la actividad luciferasa da un índice de inhibición de la inducción de la COX-2.

20

25

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos a continuación los resultados obtenidos con el compuesto del Ejemplo 10, que demuestran una clara inhibición de la inducción de la COX-2.

30

35

Ejemplo 10 (Concentración $\mu\text{g/ml}$)	Inhibición de la actividad luciferasa (%)		
	Clon C7	Clon C9	Clon F9
0.5	20%	40%	32%
5	55%	75%	65%
50	85%	85%	95%
IC-50 ($\mu\text{g/ml}$)	5,8	0,9	1,8

Actividad antitumoral en carcinoma de colon humano

Se ha estudiado la actividad antitumoral de los compuestos de fórmula general (I), determinando su efecto sobre líneas celulares de carcinoma de colon humano (TD 20 y NC 59). Las dos líneas celulares poseen la proteína K-Ras silvestre. La TD20 contiene una mutación en el gen supresor p53, mientras que la NC59 posee la proteína p53 silvestre.

Ambas líneas celulares se cultivaron en medio DMEM (Life Technologies) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Life Technologies) a 37°C y 5% de CO₂.

Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo usando el kit de XTT (Boehringer-Manheim) que mide la capacidad celular de metabolizar una sal de tetrazolio a formazan.

Concentración (μM)		% Viabilidad de células de cáncer colorrectal ± SD		
		NC59	TD 20	
5	Ejemplo 3	1	99,64 ± 0,51	98,58 ± 2,83
		20	76,52 ± 8,70	84,46 ± 3,05
		30	56,50 ± 0,25	66,34 ± 5,84
		40	16,74 ± 10,53	27,38 ± 4,12
		60	1,16 ± 0,83	1,79 ± 2,09
		100	0 ± 0	0,69 ± 0,01
			IC-50 = 29,87	IC-50 = 33,87
10	Ejemplo 10	1	92,09 ± 9,35	95,03 ± 8,87
		20	76,14 ± 7,17	90,24 ± 5,97
		40	15,77 ± 9,37	43,13 ± 13,77
		60	2,59 ± 1,54	5,42 ± 4,11
		80	1,66 ± 1,57	3,22 ± 3,46
		IC-50 = 27,18 μM	IC-50 = 37,92 μM	
15				
20				

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de los ejemplos 3 y 10 mostraron actividad citotóxica sobre ambas líneas celulares de carcinoma de colon humano. Su IC₅₀ sobre la línea celular NC59 fue de 30 μM y 27 μM y sobre la línea TD20 fue 34 μM y 38 μM , respectivamente.

Con el objeto de profundizar en el mecanismo de acción de estos compuestos se estudió la capacidad de inducir apoptosis del compuesto del ejemplo 3 (dosis 100 μM) en la línea celular tumoral TD20. En estas condiciones se obtuvo un 20% de células apoptóticas a las 24 h y del 80% a las 48 h, mientras que en las células

5 tratadas con vehículo las células apoptóticas no superaron el 1%. Los niveles de citotoxicidad, medidos por XTT, fueron similares a los de apoptosis, lo que sugiere que la actividad citotóxica del compuesto del ejemplo 3 se debe a su capacidad de inducir apoptosis.

10 Posteriormente se analizaron las vías de transducción de señal asociadas al proceso apoptótico. Tras exponer las células NC59 a una concentración 100 μ M del compuesto del ejemplo 3, se estudiaron los niveles de expresión de p53, FAK y β -actina y el nivel de activación de MAP quinasas, JNK y PKB/Akt, a las 5 y 20 horas de exposición. Los resultados demostraron la activación de
15 vías de transducción de señales distintas a p53, JNK o p38, que son las vías activadas por los fármacos genotóxicos convencionales (p.e. 5-FU).

20 Resumiendo podemos decir que los compuestos de los ejemplos 3 y 10 son efectivos antitumorales en el carcinoma de colon humano, lo que sugiere la posibilidad de usar los compuestos de fórmula general (I) no sólo como quimiopreventivos, sino en el cáncer de colon establecido. Además su efecto tumoral está mediado por apoptosis y la activación de las vías de transducción se
25 da por señales distintas a p53, JNK o p38, lo que sugiere que estos compuestos pueden constituir una adición a los protocolos de quimioterapia actual por poseer un mecanismo de acción citotóxica diferente.

30 Actividad antitumoral en carcinoma mamario

35 Se ha estudiado la actividad antitumoral de los compuestos de fórmula general (I), determinando su efecto sobre una línea celular de carcinoma de mama (MDAMB 453). Esta línea celular se cultivó en medio DMEM (Life

Technologies) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Life Technologies) a 37°C y 5% de CO₂.

Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo usando el kit de XTT (Boehringer-Manheim) que mide la capacidad celular de metabolizar una sal de tetrazolio a formazan.

Concentración (μ M)		% Viabilidad de células de cáncer de mama \pm SD
		MDAMB 453
Ejemplo 3	1	94,76 \pm 8,71
	20	31,52 \pm 9,12
	40	12,77 \pm 4,80
	60	5,97 \pm 5,06
	80	2,84 \pm 1,71
		IC-50 = 12,87 μ M
Ejemplo 10	1	97,53 \pm 3,25
	20	42,75 \pm 9,31
	40	33,30 \pm 7,34
	60	8,25 \pm 6,82
	80	5,8 \pm 4,76
		IC-50 = 17,88 μ M

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), los compuestos de los Ejemplos 3 y 10 tuvieron actividad citotóxica sobre la línea celular de carcinoma de mama, siendo su IC₅₀ de 13 μ M (Ejemplo 3), y 18 μ M (Ejemplo 10).

Resumiendo podemos decir que los compuestos de los ejemplos 3 y 10 son efectivos antitumorales en el carcinoma de mama, lo que sugiere la posibilidad de usar los compuestos de fórmula general (I) no sólo como quimio preventivos, sino en el cáncer de mama establecido.

Actividad antiangiogénica

Dicha actividad se ha estudiado determinando la inhibición de la inducción de la expresión del VEGF. La expresión incrementada del factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF) ha sido implicada en la progresión tumoral y angiogénesis. VEGF es un factor proangiogénico, promoviendo mitogénesis, migración y un incremento de la permeabilidad vascular en células endoteliales in vitro. Recientemente se ha puesto de manifiesto que la COX-2 puede regular el proceso de angiogénesis inducido por células de cáncer de colon, incrementando la expresión de factores proangiogénicos por parte de éstas. La inhibición de la COX-2 puede bloquear este proceso, inhibiendo la expresión de algunos de estos factores, como el VEGF.

El VEGF a su vez induce la expresión del Factor Tisular (TF) en la membrana de monocitos, células epiteliales y endotelio. A pesar de que la función principal del TF es el inicio de la cascada de coagulación, posee capacidad para transducir señales intracelulares, participando en metástasis y angiogénesis asociada a tumores. El TF facilita el crecimiento del tumor in vivo favoreciendo la angiogénesis. Se ha comprobado que células tumorales transfectadas con TF producen mayor vascularización.

Para el estudio de la actividad antiangiogénica de

los productos de fórmula general (I) se ha ensayado la expresión del promotor de VEGF en situación basal y estimulada usando la línea celular Caco-2 de carcinoma de colon humano transfectada de forma transitoria con un vector que contiene el promotor del gen VEGF humano. Una vez establecidas las condiciones del ensayo, se ha procedido al análisis de la capacidad inhibitoria de la expresión de los genes VEGF y TF del producto en estudio, mediante la medida de la actividad luciferasa de sus promotores.

Para el ensayo se usaron $1,25 \times 10^5$ células Caco-2 transfectadas transitoriamente con los DNA correspondientes en 500 μ l de medio DEMEM-10% FCS en placas de 24 pocillos. Las células se pretrataron durante 1 hora con los compuestos a ensayar, y a continuación se estimularon con TPA durante 16 horas. Posteriormente se obtuvieron extractos celulares en los que se ensayó la actividad luciferasa, y se determinó la concentración de proteína.

Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos a continuación los resultados obtenidos con los compuestos de los ejemplos 3 y 10, que demuestran un claro efecto antiangiogénico, al inhibir tanto el VEGF como el TF.

Compuesto	Inhibición de la inducción de	
	VEGF	TF
	IC-50 (μ g/ml)	IC-50 (μ g/ml)
Ejemplo 3	20	25
Ejemplo 10	25	22

Inhibición del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una citoquina, potente proinflamatorio e inmunomodulador implicado en diferentes condiciones inflamatorias, tal como artritis reumatoide, enfermedad de CROHN, esclerosis múltiple y en la caquexia asociada al cáncer y también en la inmunodeficiencia humana asociada a infecciones víricas. El TNF- α se describió por primera vez por su capacidad de inducir necrosis hemorrágica de ciertos tumores en animales tratados con lipopolisacárido (LPS). También se le llamó caquectina, al ser un mediador circulante del síndrome de desgaste, relacionado con ciertas enfermedades parasitarias. La caquexia, o desgaste que ocasiona el TNF se relaciona con su propiedad de aumentar la lipasa de lipoproteína y por ello agota las células adiposas. El TNF- α se produce de modo predominante por macrófagos al activarse por una gran variedad de estímulos, tales como la presencia de proteínas bacterianas o micobacterianas, antígenos fúngicos, virus, complemento C5a o interferón gamma.

El TNF- α es uno de los mediadores del shock endotóxico bacteriano Gram-, y parece ser responsable de provocar fiebre, acidosis metabólica, diarrea, hipertensión, coagulación vascular diseminada y en algunos casos incluso la muerte. Además el TNF- α puede causar activación de neutrófilos, inducir la expresión génica de IL-1, aumentar la expresión de antígenos MHC (de histocompatibilidad mayor de clase I) en células endoteliales y está implicado en la resorción de la médula ósea y en la producción de PGE₂ y de colagenasa de las células sinoviales y de los fibroblastos humanos. Por tanto, los productos capaces de antagonizar la actividad

de este mediador pueden ser de valor clínico al combatir sus efectos fatales (C.A. Mc Intyre et al: *Drugs News and Perspectives* 1992 5 (4): 207-213; A.J.H. Gearing et al: *Nature* 1994 370: 555-557; M.A. Pahlavani: *Drugs of Today* 1993 29 (8): 525-533).

Para el estudio de la actividad inhibitoria del TNF- α se ha seguido el método descrito por P. Klemen y cols. (*Europ. J. Pharmacol.* 1995 281: 69-74), consistente en determinar la producción de TNF- α en la zona localizada en la que se da la inflamación de forma aguda, usando de forma particular el modelo de la bolsa de aire inflamada con zymosan en ratón. Se determinó el TNF- α en el exudado inflamatorio producido en dicha bolsa, como consecuencia de la estimulación por zymosan. La determinación analítica del TNF- α se realizó por ELISA.

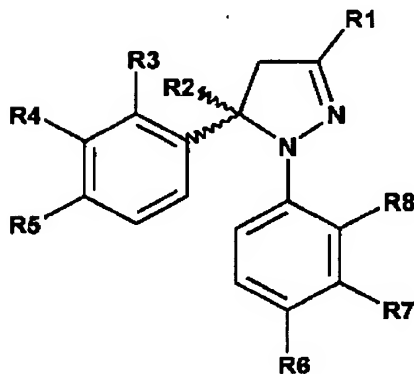
Como ejemplo de la actividad de los compuestos de fórmula general (I), damos los resultados obtenidos con el compuesto del Ejemplo 10, que demuestra una notable actividad inhibitoria del TNF- α , muy bien correlacionada con la dosis.

Ejemplo 10 Dosis (mg/kg, i.p.)	Modelo air-pouch en ratón % Inhibición de TNF- α en exudado inflamatorio estimulado con zymosan
0,039	12,6 \pm 2,6
0,156	15,7 \pm 4,9
0,625	46,8 \pm 12,5
2,5	58,8 \pm 13,6
DE-50 = 1,20 mg/kg, i.p. (r = 0,957) (*)	

i.p.: intraperitoneal

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un derivado de pirazolina de fórmula general (I)



(I)

en la cual

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxamida o ciano,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₃, R₄, R₇ y R₈, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

R₆ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R₅ o R₆ es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o

acetilaminosulfonilo, y

con la condición de que cuando R_1 representa un grupo metilo

5 R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_3 y R_4 , iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, o trifluorometilo,

10 R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, un grupo metilo, trifluoro-metilo o metoxi,

R_5 representa un átomo de flúor, un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

15 R_6 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo,

con la condición de que uno de los sustituyentes R_5 o R_6 es un grupo metilsulfonilo, aminosulfonilo o acetilaminosulfonilo, y

20 R_7 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables,

25 en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares,

especialmente para la prevención o el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos relacionados con el

30 factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos, incluido el hombre.

35 2. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula general (I) seleccionado entre el grupo formado

por:

- [1] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 5 [2] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-metil-5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [3] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 10 [4] 4,5-Dihidro-1-(4-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [5] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [6] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 15 [7] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [8] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 20 [9] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [10] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [11] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 25 [12] 5-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [13] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 30 [14] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [15] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

- [16] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [17] 4,5-Dihidro-5-(2-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 5 [18] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [19] 4,5-Dihidro-5-(3-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [20] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 10 [21] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [22] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol
- 15 [23] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,3-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [24] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [25] 5-(3,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-1-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 20 [26] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol
- [27] 4,5-Dihidro-5-(4-fluorofenil)-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- 25 [28] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol
- [29] 4,5-Dihidro-3-metil-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- [30] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol
- 30 [31] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol

- [32] 4,5-Dihidro-5-fenil-1-(4-metilsulfonilfenil) -1H-pirazol
- [33] 4,5-Dihidro-3-metil-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol
- 5 [34] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
- [35] Ácido 1-(4-aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico
- 10 [36] Ácido 4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
- [37] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- [38] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- 15 [39] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo
- [40] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
- 20 [41] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- [42] 4,5-Dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- [43] 3-Ciano-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- 25 [44] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [45] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-metil-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 30 [46] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [47] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol;

- [48] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [49] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 5 [50] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirazol
- [51] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [52] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 10 [53] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [54] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-[2,4-(bistrifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 15 [55] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-3-fluorofenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- [56] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-metil-4-metoxifenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 20 [57] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-difluorometil-4,5-dihidro-1H-pirazol
- [58] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [59] 1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H- pirazol
- 25 [60] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [61] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 30 [62] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- [63] 1-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-dihidro-5-(2-fluoro-

- 4-metilfenil]-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- [64] 1-(4-Acetilaminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-trifluoro metil-1H-pirazol
- 5 [65] 1-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [66] 4,5-Dihidro-1-fenil-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [67] 4,5-Dihidro-1-(2-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 10 [68] 1-(4-Cloro-2-metilfenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [69] 4,5-Dihidro-1-(3-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [70] 4,5-Dihidro-1-(3-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 15 [71] 4,5-Dihidro-1-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [72] 1-(2-Clorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- 20 [73] 4,5-Dihidro-1-(2-metilfenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [74] 1-(2,4-Diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [75] 4,5-Dihidro-5-(4-metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1-(2-trifluorometil fenil)-1H-pirazol
- 25 [76] 5-(4-Aminosulfonilfenil)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol
- [77] 4,5-Dihidro-1-fenil-3-metil-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- 30 [78] 4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol
- [79] (+)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-

4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

[80] (-)-1-(4-Aminosulfonilfenil)-5-(2,4-difluorofenil)-
4,5-dihidro-3-trifluorometil-1H-pirazol

5 [81] (+)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H- pirazol

[82] (-)-4,5-Dihidro-1-(4-fluorofenil)-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H- pirazol

[83] (+)-1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol

10 [84] (-)-1-(2,4-Difluorofenil)-4,5-dihidro-5-(4-
metilsulfonilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables,
en la elaboración de un medicamento para la prevención o
15 el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares,
especialmente para la prevención o el tratamiento de
procesos preneoplásicos o neoplásicos, de la angiogénesis
tumoral, de la caquexia y procesos relacionados con el
factor de necrosis tumoral (TNF) y, en general, de
20 aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la
inhibición de la expresión del gen responsable de la
síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos,
incluido el hombre.

25 3. Empleo según la reivindicación 1, de un compuesto de
fórmula general (I), o una de sus sales fisiologicamente
aceptables, junto con otro producto de los usados
habitualmente para el tratamiento de neoplasias,
produciendo en este caso una sinergia, en la elaboración
30 de un medicamento para la prevención o el tratamiento de
enfermedades proliferativas celulares, especialmente para
el tratamiento de procesos preneoplásicos o neoplásicos,
de la angiogénesis tumoral, de la caquexia y procesos
relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y,

en general, de aquellos procesos que pueden verse beneficiados por la inhibición de la expresión del gen responsable de la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en mamíferos, incluido el hombre.

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K 31/415, A61P 35/00, C07D 231/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K, A61P, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5972986 A (SEIBERT et al.) 26.10.1999, column 9, lines 24-60; column 12, line 39 - column 13, 14, claims.	1-3
X	WO 00/76503 A (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 21.12.2000, table 1, page 19, line 18 - page 20, line 10.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2002 (07.06.2002)

Date of mailing of the international search report

28 June 2002 (28.06.2002)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00137

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5972986 A	26.10.1999	NONE	
WO 00/ 76503 A	21.12.2000	AU 5495100 A EP 1191931 A US 6376519 B	02.01.2001 03.04.2002 23.04.2002

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

 Solicitud internacional n°
 PCT/ES 02/00137

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

 CIP⁷ A61K 31/415, A61P 35/00, C07D 231/06

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

 CIP⁷ A61K, A61P, C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	US 5972986 A (SEIBERT et al.) 26.10.1999, columna 9, líneas 24-60; columna 12, línea 39 - columna 13, 14, reivindicaciones.	1-3
X	WO 00/76503 A (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 21.12.2000, tabla 1, página 19, línea 18 - página 20, línea 10.	1-3

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 7 junio 2002 (07.06.2002)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 JUN 2002

28.06.02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

 C/Panamá, 1, 28071-Madrid, España.
 n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

Hortensia AYLAGAS

n° de teléfono + 34 91 34 95475

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00137

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de pu
US 5972986 A	26.10.1999	NINGUNO	
WO 00/ 76503 A	21.12.2000	AU 5495100 A EP 1191931 A US 6376519 B	02.01.2001 03.04.2002 23.04.2002